

THESE

590

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

TOUBOUL Jean

Né le 26 Juillet 1943 à ORAN

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

CONTRIBUTION À L'ÉTUDE

d e

L'ÉVENTUELLE TOXICITÉ OCULAIRE POUR LE FOETUS
DES TRAITEMENTS PROPHYLACTIQUES DU PALUDISME
CHEZ LA FEMME ENCEINTE

PRÉSIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BREGEAT

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

TOUBOUL Jean

Né le 26 Juillet 1943 à ORAN

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

CONTRIBUTION À L'ÉTUDE

de

*L'ÉVENTUELLE TOXICITÉ OCULAIRE POUR LE FOETUS
DES TRAITEMENTS PROPHYLACTIQUES DU PALUDISME
CHEZ LA FEMME ENCEINTE*

PRÉSIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BREGEAT



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Gaillard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET

1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques.	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel).	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale.	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie.	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)

	MM.
Parasitologie.	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LÉPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1^o MÉDECINE

Biologie médicale.	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive.	BOYER (J.)
Médecine du Travail.	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique.	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie médicale.	BUGE (A.)
— —	BRICAIRE (H.)
— —	CORNET (A.)
— —	HOUSSET (E.)
— —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— —	BOUR (H.)
— —	BROCARD (H.)
— —	CAROLI (J.)
— —	FACQUET (J.)
— —	LAMBLING (A.)
— —	LAUNAY (Cl.)
— —	PAYET (M.)
— —	PERRAULT (M.)
— —	SIGUIER (F.)
— —	WORMS (R.)
— —	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire.	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée.	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucaut).	LENÈGRE (J.)
— — (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis).	DUPERRAT (F.)

		MM.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
à titre personnel		BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)		PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
à titre personnel		LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
à titre personnel (hématologie)		ANDRÉ (R.)
— — —		BOUSSER (J.)
— — —		DREYFUS (B.)
Cliniques médicales	Bicêtre.	DEPARIS (M.)
	Broussais.	MILLIEZ (P.)
	Cochin.	PÉQUIGNOT (H.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Pitié.	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine.	BOUDIN (G.)
	—	CONTE (M.)
	—	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin).		DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)		BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)		RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)		WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
à titre personnel		GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu).		DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)		HAMBURGER (J.)
à titre personnel		RICHET (G.)
— —		CROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades).		MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades).		MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)		BRISAUD (H.)
à titre personnel		LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		THIEFFRY (S.)

附錄。

Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
— —	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice.	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale.	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
— —	TUBIANA (M.)
— —	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2^o CHIRURGIE

Anesthésiologie.	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— —	KUSS (R.)
— —	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)	
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)	
à titre personnel	BRÉHANT (J.)	
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)	

	MM.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUQUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudeloque)	LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	GERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.		MM.	
Anatomie	GILLOT (Cl.)	Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie.	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie.	TARDIEU (G.)
Bactériologie.	LE MINOR (L.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biochimie médicale.	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Nématologia.	{ BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie.	CHAPUT (M ^{me} A.)
Hygiène.	{ BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.)	Pharmacologie	SCHMITT (H.)
Médecine légale	{ CECAL (P.) HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)		

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

MM.

Pathologie chirurgicale RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine.	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	{ Mme FORGET (F.), Miles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), Miles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

ATTENTION

Ne pas omettre, dans chaque exemplaire de thèse, l'impression, après les conclusions, du **permis d'imprimer**. Le dépôt des 105 exemplaires (formats in-8° imprimé ou in-4° dactylographié) est effectué à la Bibliothèque qui en délivre reçu autorisant la consignation pour l'examen.

Les thèses, exceptionnellement dactylographiées en 6 exemplaires (dépôt provisoire sous réserve de l'impression ultérieure avant remise du diplôme de doctorat) ou en 105 exemplaires (dépôt définitif), doivent être de format in-4°, agrafées, paginées, recouvertes d'une chemise et comporter la même présentation. (Circulaires ministérielles du 5-1-1943 et du 23-7-1952).

Les exemplaires non conformes **ne sont pas admis au dépôt**.

A mon Père,

A ma Mère,

A mon Frère,

A ma Grand'Mère,

A ma Famille,

En témoignage de mon affection,

A mes Amis .

A Monsieur le Professeur Paul BREGEAT
Professeur de la Clinique Ophtalmologique de la Faculté de
Médecine de PARIS ,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand honneur de présider
le Jury de cette thèse,
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre profonde reconnaissance
et de notre respectueux attachement .

A Monsieur le Professeur Guy OFFRET ,
Professeur de la Clinique Ophtalmologique de la Faculté de
Médecine de PARIS ,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Que ce travail soit un témoignage
de notre respect et de notre profonde gratitude
pour la valeur de son enseignement .

A notre Maître,

Monsieur le Docteur Jean LAVAT

Ophtalmologiste de l'Hôpital Saint Joseph de PARIS ,

Qui nous a inspiré cette thèse et qui a guidé
nos premiers pas en Ophtalmologie ,

Qu'il trouve ici l'expression de notre sincère
reconnaissance et de notre respectueux
dévouement .

A notre Maître ,

Le Docteur Roger D E U I L

pour sa gentillesse à notre égard .

INTRODUCTION

La toxicité oculaire des médicaments anti-paludiques est connue, particulièrement chez des adultes traités pendant un temps relativement long et une dose totale assez élevée et ceci surtout en rhumatologie et dermatologie .

Actuellement, à la lumière de quelques observations d'atteinte oculaire chez des enfants conçus en Afrique (où la mère prenait des antimalariques de synthèse à titre préventif), il semble que l'on puisse se poser le problème de l'éventuelle toxicité ophtalmologique pour le fœtus des antipaludéens de synthèse chez la femme enceinte .

LES MEDICATIONS
ANTIPALUDIQUES

1.- LA QUININE

Alcaloïde de l'écorce de quinquina, elle est utilisée dans le traitement du paludisme comme schizonticide (médicament actif sur les formes asexuées, utile à l'individu pour l'immédiat). De sa pharmacologie, il résulte que des doses répétées sont indispensables pour maintenir une certaine concentration sanguine mais aussi que l'accumulation partielle dans l'organisme contre-indique des doses massives de façon prolongée .

Sa toxicité se manifeste sur les plans auditif (bourdonnements, surdité), psychique (ivresse quinique), gastro-intestinal (nausées, vomissements, diarrhées), sanguin (anémie hémolytique, thrombopénie).

Au point de vue oculaire, les troubles se voient surtout actuellement après intoxication volontaire (surtout dans un but abortif) et apparaissent généralement après absorption d'une dose supérieure à 3 grammes . Cependant, certains sujets présentent une susceptibilité particulière et des troubles visuels passagers peuvent survenir après la prise de doses thérapeutiques (0,50 à 1 g.) . L'enfant est particulièrement sensible .

Les troubles surviennent quelques heures après l'absorption : vertiges, vomissements et surtout cécité totale qui affole le malade .

Spontanément ou sous l'influence du traitement, les troubles oculaires vont s'améliorer, le malade récupérant tout d'abord sa vision centrale en même temps que le réflexe photomoteur réapparaît .

L'aspect du fond d'oeil est variable :

- parfois le fond d'oeil était normal au début et reste normal. Ce sont les cas favorables avec séquelles absentes ou très discrètes .

- plus souvent, le fond d'oeil, qui était normal, se modifie secondairement : constriction des vaisseaux rétinien et papille pâle .
- parfois, dès le début, aspect de spasme rétinien généralisé disparaissant dans les jours suivants (en général, persistance d'une vaso-constriction avec pâleur de la papille).

L'intoxication laisse toujours des séquelles :

troubles fonctionnels, champ visuel perturbé, au fond d'oeil. papilles pâles et artères étroites, adaptation perturbée, parfois perturbation de la vision des couleurs et, ce qui est plus caractéristique, modification de l'électro-rétinogramme montrant une disparition de l'onde "b" à l'adaptation (ces modifications apparaissent seulement quelque temps après l'intoxication et étant le plus souvent définitives).

La pathogénie des troubles visuels dus à la quinine est encore discutée : est-ce une action toxique directe sur les cellules ganglionnaires et les fibres du nerf optique ? Ou l'atteinte se fait-elle par l'intermédiaire d'un facteur vasculaire ?

II.- LES ANTIPALUDEENS DE SYNTHESE

Ils peuvent se subdiviser en :

1.- LES DERIVES DE L'AMINO - 8 - QUINOLEINE

- Pamaquine (Prae quino^o)
- Rhodoquine
- Primaquine .

Ces dérivés sont les seuls médicaments gamétocides aux doses thérapeutiquement utilisables .

Leur toxicité se manifeste surtout sur le plan hémato-logique .

2.- LES DERIVES DE L'AMINO - 4 - QUINOLEINE

- Chloroquine et ses dérivés :

- = phosphate de chloroquine ou Nivaquine^o
- = sulfate d'hydroxychloroquine ou Plaquenil^o
- = gentisate de chloroquine ou Quinercyl^o

- Amodiaquine ou Flavequine^o

Ces dérivés stockés dans le foie et éliminés lentement ont une longue durée d'action dans l'organisme. BERLINER et ses collaborateurs (1948) ont montré que 53 % de la chloroquine restaient dans le plasma cinq jours après la prise de la dernière dose. De petites quantités de chloroquine ont pu être mises en évidence dans les urines, le plasma, les globules rouges, le foie, la rate, les reins et les poumons d'un sujet cinq ans après la dernière prise du médicament.

Ces produits sont utilisés comme schizonticides dans le traitement des accès palustres et dans la prophylaxie individuelle. Ils donnent des troubles gastro-intestinaux, cutanés, et oculaires sur lesquels nous reviendrons.

3.- DERIVE DE L'ACRIDINE

- Mépracrine ou Quinaquine^o

4.- CHLOROQUANIDE ou PALUDRINE^o

5.- LA PYRIMETHRAMINE ou MALOCID^o

Outre leur utilisation dans le traitement et la prophylaxie du paludisme, les antipaludéens de synthèse sont employés, pour leur action anti-inflammatoire, dans le traitement du lupus érythémateux disséminé et des rhumatisme inflammatoires (principalement polyarthrite chronique évolutive).

Ce sont surtout les dérivés de la chloroquine qui sont utilisés. On les emploie seuls ou avec d'autres anti-inflammatoires (aspirine, corticoïdes, sels d'or), surtout pour éviter d'entreprendre un traitement corticoïde prolongé ou lorsque la corticothérapie doit être interrompue du fait de complications.

Un point important à souligner est qu'il faut un temps assez long (six semaines à trois mois) pour obtenir un effet et que les doses journalières employées sont de l'ordre de trois comprimés par jour (soit 0,30 g. de Nivaquine^o, 0,60 g. de Plaquenil^o, 0,30 g. de Quinercyl^o) alors que, dans la prévention du paludisme, les doses sont de un comprimé par jour .

C'est donc chez des malades traités en rhumatologie et dermatologie qu'ont été mis en évidence les accidents apparaissant après la prise de doses importantes de ces produits . Ils peuvent se manifester par des altérations de la peau et des phanères, des troubles sanguins (anémie, leucopénie), des troubles nerveux (hallucinations, vertiges, polynévrites) des troubles cardio-vasculaires (baisse de la tension artérielle).

Mais ce sont surtout les altérations oculaires qui sont les plus graves et qui vont maintenant nous intéresser .

TOXICITE OCULAIRE
DES
ANTIPALUDEENS
DE SYNTHESE

Les antipaludéens de synthèse sont susceptibles d'entraîner trois sortes de complications oculaires :

1°.- DES TROUBLES DE L'ACCOMMODATION

qui sont transitoires, survenant dans l'heure qui suit la prise du médicament et d'ailleurs très inconstants . On les observe en général au cours de posologies élevées (supérieures à 300 mg/j.) La cortisone à petites doses semble les atténuer et même parfois les supprimer .

2°.- DES LÉSIONS CORNÉENNES

consistant en un oedème, une infiltration de la cornée qui se recouvre de dépôts ponctués visibles au biomicroscope sous l'aspect de petits points blancs grisâtres très superficiels siégeant dans l'épithélium et au niveau de la membrane de Bowmann. Le malade a l'impression d'une perception de halos colorés autour des lumières . Ces lésions sont reversibles, regressant lentement après l'interruption du traitement . L'acuité visuelle n'est que très exceptionnellement diminuée .

La fréquence de l'atteinte cornéenne semble grande (vint fois sur vingt-quatre cas traités trois à cinq mois par l'amodiaquine à la dose quotidienne de 0,20 g.)

3°.- DES LÉSIONS RÉTINIENNES

Mais les lésions les plus graves et en outre paraissant irréversibles sont les lésions rétinienues. Ce sont elles que nous allons exposer plus en détail maintenant .

Elles surviennent au cours de traitements prolongés et à doses fortes . On ne les observera donc pas au cours de la prophylaxie du paludisme (traitement prolongé, mais doses faibles) ni au cours du traitement curatif du paludisme ou d'autres

parasitoses telles que l'amibiase hépatique et la lambliaze qui nécessitent des doses fortes, mais un traitement bref . Le maximum de fréquence de la rétinopathie survient après des traitements de trois à quatre ans pour une dose totale moyenne de 500 g. et il faudrait un traitement d'au moins un an et une dose totale d'au moins 200 g. pour qu'elle apparaisse .

a.- CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Parfois, c'est au cours de l'examen systématique des malades traités par les antipaludéons de synthèse que les altérations rétinienne sont découvertes , mais quelquefois, ce sont des troubles fonctionnels qui amènent le malade à consulter : vision de loin brouillée, lecture difficile, héméralopie, plus rarement difficultés de la vision des couleurs ou photophobie, parfois rétrécissement du champ visuel ou installation progressive d'un scotome annulaire (impression de vue "tunnellisée").

b.- EXAMEN

L'atteinte est toujours bilatérale et symétrique (avec parfois un léger décalage dans le temps entre les deux yeux).

- L'acuité visuelle varie avec le degré d'altération de la macula. Le plus souvent, elle se situe à 6-7/10, mais elle peut être normale ou bien vite réduite (inférieure à 3/10 dans 13 % des cas d'après DORLENCOURT).

- Au fond d'oeil : les signes les plus précoces sont des modifications de la région maculaire qui consistent en des migrations pigmentaires avec pigmentations et dépigmentations en taches donnant à la macula un aspect granité avec quelquefois perte du reflet fovéal . Les maculas paraissent élargies et à limites imprécises . Parfois, on a un aspect d'oedème de la région maculaire et intermaculo papillaire .

Au cours de l'évolution, une fine pigmentation va apparaître autour de la région maculaire donnant l'image d'une dégénérescence pigmentée de la macula ou, plus souvent, un aspect assez évocateur "d'oeil de boeuf" (zone centrale très pigmentée entourée d'une zone plus claire en halo).

Les lésions sont longtemps localisées au pôle postérieur, la papille et les vaisseaux sont normaux. Mais si le malade continue à prendre des antipaludéens de synthèse, les lésions vont s'étendre : la papille devient pâle, les artères et les artérioles se rétrécissent, des modifications périphériques apparaissent sous forme d'un remaniement atrophique et pigmentaire .

- Les modifications du champ visuel sont en rapport avec l'importance des lésions chorio-rétiniennes .

Au début, on trouve un scotome para ou péri-central isolé ou parfois accompagné d'un rétrécissement périphérique. Quelquefois, le scotome est fenêtré respectant un point de fixation central .

Quand les lésions rétiniennes s'étendent, le champ visuel périphérique se rétrécit, surtout dans le quadrant temporal supérieur . Enfin, dans les cas très avancés, il ne persiste qu'un petit flot de vision dans le champ central ou para central .

- La vision des couleurs paraît normale au début si on utilise les tests de Farnsworth D 15 ou les planches pseudo - isochromatiques d'Ishihara . Par contre, si on utilise le Farnsworth 100 Hue, on met en évidence une atteinte de la composante bleue ou tritanopie . Il n'est pas impossible que certaines de ces tritanopies soient le premier signe d'une éventuelle atteinte maculaire, d'où l'intérêt de l'étude de la vision des couleurs dans le dépistage précoce des complications oculaires provoquées par les antipaludéens de synthèse .

Lorsque les lésions maculaires sont très importantes, le sens chromatique est globalement et profondément perturbé .

- L'adaptation est peu modifiée (le seuil étant modérément élevé dans les cas avancés).

- Electrorétinogramme

Lorsque l'ophtalmoscopie ne révèle aucune lésion rétinienne, les avis sont partagés sur l'existence d'altérations électro-rétinographiques :

Pour Monsieur VOISIN et Madame AUVERT, l'Electrorétinogramme est normal et il n'est pas possible de prévoir l'apparition d'une rétinopathie par les modifications de l'E.R.G.

D'autres auteurs, au contraire, ont observé que l'onde "A" augmentait tandis que le complexe "B" diminuait (surtout b2) sans que l'atteinte rétinienne ophtalmoscopique ne soit évidente et si l'ingestion des antipaludéens de synthèse était arrêtée assez tôt, l'Electrorétinogramme pouvait redevenir normal .

Lorsqu'il existe une lésion rétinienne évidente, les modifications du tracé électro-rétinographique sont fréquemment signalées (pour M. VOISIN et Mme AUVERT, celui-ci peut être normal si les lésions sont discrètes et localisées).

Elles consistent en une atteinte des potentiels oscillatoires (ondes "e") qui paraît la plus fréquente, et un épuisement progressif de l'onde "B" (surtout "b2").

A un stade plus tardif, l'E.R.G. peut être subnormal voire éteint en cas de rétinopathie étendue .

Le mécanisme pathogénique de l'intoxication rétinienne par les antipaludéens de synthèse repose pour certains sur une atteinte primitivement vasculaire (spasme), mais l'hypothèse la plus vraisemblable semble être celle d'un effet toxique sur les cellules visuelles . Il existerait d'abord un dépôt de la chloroquine ou de ses dérivés au niveau de l'épithélium pigmentaire, puis, secondairement, une atteinte des cônes et des bâtonnets .

La fréquence de la rétinopathie serait d'environ 1 sur 1.000 ou 2.000 et il y aurait une susceptibilité individuelle . On peut penser que les altérations rétiniennes (cliniques ou infra-cliniques) qui apparaissent chez certains malades seraient dues à l'absence d'enzymes qui régleraient la fixation de la chloroquine ou favoriseraient son élimination .

En conclusion, il faudra être prudent dans l'utilisation des antipaludéens de synthèse à fortes doses . On devra utiliser la dose la plus faible compatible avec le contrôle de

l'affection traitée et, étant donnée la rétention prolongée de ces produits dans l'organisme, un traitement intermittent est sans doute possible .

Le problème essentiel est celui de la surveillance ophtalmologique des malades .

Il est nécessaire de pratiquer un examen complet (acuité visuelle, champ visuel, fond d'oeil, électro-rétinogramme, vision des couleurs) avant tout début d'un traitement prolongé et de le renouveler périodiquement tous les trois à six mois . Au moindre signe d'alarme, on devra arrêter le traitement .

Signalons, d'autre part, que d'après M. PERDRIEL, l'hydroxychloroquine (Plaquenil) serait moins nocive que la Chlo-roquine . Etudiant une série de malades traités par ce produit, il a constaté beaucoup moins de dépôts cornéens et aucune altération rétinienne .

EFFET TERATOGENE
DE LA
CHLOROQUINE

De nombreux auteurs ont cherché à savoir si la chloroquine passait la barrière placentaire et, d'après leurs travaux, il semble actuellement que ce passage soit certain .

- Au BRESIL, SOARES, PAULINI et PEREIRA ont étudié la concentration et l'élimination de la chloroquine dans la circulation placentaire et dans le lait de femmes traitées par ce médicament . Ils ont établi que le taux sanguin foetal était identique au taux sanguin maternel alors que, dans le lait, le taux de chloroquine était infime .

- Aux ETATS-UNIS, ARIAS, GARTNER et Coll. établissent aussi que la chloroquine passe la barrière placentaire chez la femme et chez la rate, et indiquent que la substance se concentre dans le foie du foetus et de la mère rate .

- De même, en FRANCE, CHAMBON traite une chienne gravide par 15 mg/kg de chloroquine et précise les concentrations observées chez la mère et le foetus .

Le passage transplacentaire étant établi, on a cherché à savoir si la chloroquine pouvait avoir une influence sur le développement embryonnaire et c'est ainsi qu'en U.R.S.S., UDALOVA, travaillant sur le rat, a trouvé que l'effet tératogène de la chloroquine, manifeste lorsqu'on l'administre à la dose de 550 mg/kg au 8ème et 9ème jour de la gravidité, se traduit par des anomalies oculaires (anophtalmie et microphthalmie) alors que les autres organes ne sont pas atteints . A la dose de 1.000 mg/kg et plus, le produit provoque la mort des embryons qui sont particulièrement sensibles au neuvième jour de leur vie intra-utérine .

En 1964, HART et NAUTON publient une intéressante observation mettant en cause l'éventuelle toxicité de la chloroquine chez le foetus humain .

Ils rapportent le cas d'une femme de 30 ans chez qui on fait le diagnostic de Lupus Erythémateux Disséminé après la naissance d'un premier enfant tout à fait normal . On la traite par 250 mg/jour de chloroquine, une deuxième grossesse étant par ailleurs en cours . Elle suit donc ce traitement jusqu'à la disparition des lésions cutanées ce qui correspond au sixième mois de la deuxième grossesse . A la naissance de l'enfant, on constate, chez celui-ci, une héli-hypertrophie .

Un mois après le début d'une troisième grossesse, les lésions cutanées réapparaissent et la malade reprend la chloroquine à la même dose jusqu'au terme . L'enfant présente des convulsions à la naissance et, de plus, il est sourd, avec parésie cochléovestibulaire et spina bifida .

Une nouvelle fois enceinte, et malgré la réapparition des lésions cutanées, elle refuse de prendre de la chloroquine, car elle pense que celle-ci peut avoir un rapport avec les problèmes congénitaux de ses deuxième et troisième enfants . Le quatrième enfant naît normal .

Puis elle se décide à reprendre le médicament qu'elle absorbe pendant toute la durée d'une cinquième grossesse, au terme de laquelle elle donne naissance à un enfant qui, comme le troisième, est atteint d'une parésie cochléo-vestibulaire bilatérale .

Une sixième grossesse est interrompue au troisième mois et une septième, pendant laquelle la mère reprend de la chloroquine, mais seulement par intermittence, aboutit à un enfant normal.

Les auteurs émettent alors l'hypothèse d'une toxicité auditive, pour le fœtus, de la chloroquine, dérivé quinoléique comme la quinine, qui a donné plusieurs cas de surdité congénitale quand elle était prise durant la grossesse .

En outre, et c'est ce qui nous intéresse au premier plan, l'examen ophtalmoscopique de la mère et des enfants a été pratiqué et a révélé :

= Chez la mère, un aspect bilatéral moucheté en rayons de miel et, de plus, une fine migration pigmentaire à la périphérie rétinienne avec quelques zones d'accumulation de pigments donnant un aspect tigré .

= Chez le deuxième enfant : modification de la pigmentation rétinienne .

= Chez le troisième enfant (né avec parésie cochléo-vestibulaire et spina bifida), on a trouvé le même aspect moucheté en rayons de miel et le même aspect tigré en périphérie que chez la mère .

= Chez le cinquième enfant (né avec parésie cochléo-vestibulaire), on a constaté la même distribution irrégulière du pigment, surtout en périphérie .

= Chez les autres enfants, l'examen du fond d'oeil n'a rien révélé d'anormal .

Les auteurs pensent que les modifications de la pigmentation rétinienne de la mère et des trois enfants anormaux qui, par ailleurs, ne présentaient pas de signes oculaires pathologiques, peuvent être un signe de maladie héréditaire mais aussi qu'ils peuvent être consécutifs au traitement prolongé de la mère par la Chloroquine .

FAITS CLINIQUES

Récemment, le Professeur PAUFIQUE et le Docteur MAGNARD ont rapporté deux observations de dégénérescence rétinienne chez deux jeunes filles dont la mère subissait, pendant la grossesse, un traitement chloroquinique, non pas pour une maladie rhumatologique ou dermatologique, mais simplement dans un but préventif vis à vis du paludisme, et ils ont évoqué la possibilité de la responsabilité de la chloroquine .

Il s'agissait de deux soeurs de 17 et 15 ans, nées au Congo, dont la mère avait absorbé régulièrement pendant trois ans, et pendant la durée des deux grossesses, deux comprimés par jour de chloroquine .

L'aînée présentait une mauvaise vision depuis la petite enfance (1/20ème à l'oeil droit, 4/10 à l'oeil gauche) . L'aspect du fond d'oeil, identique des deux côtés, montrait des papilles normales, des vaisseaux normaux, mais on notait, à la périphérie rétinienne, des dépôts pigmentaires disséminés de petite taille, n'ayant pas l'aspect d'ostéoblastes et surtout un large placard maculaire atrophique et pigmenté entouré d'un halo blancâtre . L'E.R.G. montrait une diminution d'amplitude des réponses des deux côtés .

La plus jeune, née dans les mêmes conditions, présentait aussi une acuité visuelle basse (1/10 aux deux yeux, 2/10 en vision binoculaire) et son fond d'oeil montrait aussi des deux côtés des vaisseaux normaux et une dégénérescence centrale pigmentée étendue mais pas de pigmentations périphérique . L'E.R.G. ne montrait qu'une diminution des réponses, en particulier aux stimuli rouges .

Par ailleurs, l'examen du père et de la mère était normal, l'enquête génétique normale et on ne notait pas de consanguinité dans la famille .

Devant ces aspects ophtalmoscopiques très comparables à ceux décrits chez l'adulte après traitement par la chloroquine, et devant l'aspect électrique de diminution des réponses, en particulier aux stimuli rouges, ce qui est également ce qu'on voit chez

l'adulte, le Professeur PAUFIQUE et le Docteur MAGNARD évoquent la très grande probabilité de l'influence de la chloroquine prise par la mère dans l'apparition des lésions rétiniennes de ses deux enfants .

Ils soulignent, par conséquence, l'intérêt qu'il y aurait à régler de façon précise les traitements prophylactiques du paludisme chez la femme enceinte .

Après cette observation, le Docteur LAVAT pense que la chloroquine prise à titre préventif pourrait être mise en cause dans une de ses observations de dégénérescence maculaire .

En Septembre 1966, il reçoit à l'Hôpital Saint Joseph le jeune Nicolas F, 6 ans $\frac{1}{2}$, habitant LOME (TOGO) qui lui est adressé par l'Ophtalmologiste de l'Hôpital de COTONOU.

Ce dernier a vu le petit Nicolas pour la première fois le 16 Février 1966 où il a constaté une acuité visuelle de 4/10 à droite et de 4/10 à gauche, non améliorable par des verres (l'acuité visuelle binoculaire étant de 6/10 sans correction). De près l'acuité visuelle est normale : Parinaud N°2 .

Une semaine plus tard, nouvel examen sous atropine :

- Skiascopie : O D + 1/ + 1,5 O G + 0,25/ + 1
- Javal : O D 95° $\pm$ 0,50 O G 90° $\pm$ 0,75
- Au fond d'oeil : la rétine est finement saupoudrée de pigment d'une façon diffuse, sans pigmentation périphérique de type ostéoblastique. Les maculae sont remaniées, pigmentées, jaune chamois, sans lueur fovéolaire. Les vaisseaux sont normaux .

Le 5 Septembre, l'acuité visuelle est peu différente (5/10 pour chaque oeil séparé, 6/10 pour les deux yeux ensemble), le tonus oculaire est normal et on ne note aucun élément tropique ni phorique .

Le médecin signale aussi que le frère de Nicolas aurait un aspect ophtalmoscopique comparable, mais avec une acuité visuelle normale .

Le Docteur LAVAT trouve à son examen des résultats analogues :

- Acuité visuelle : 4/10 à chaque oeil ,
- Fond d'oeil : auréole périmaculaire plus claire saupoudrée de pigment des deux côtés .
- Un examen du champ visuel au périmètre de Goldmann montre un agrandissement de la tâche aveugle droite avec des isoptères normaux, et, à gauche, au contraire, une tâche aveugle normale mais un rétrécissement concentrique des isoptères .
- L'E.R.G. est pratiqué au Ministère de l'Air dans le Laboratoire du Professeur PERDRIEL et montre :
 - " un tracé pratiquement superposable d'un oeil
 - " à l'autre quoique les voltages de l'oeil gauche
 - " soient plus altérés . On constate dans l'ensemble
 - " un aspect subnormal du tracé avec altération des
 - " deux systèmes rétinien mais avec prédominance de
 - " l'atteinte du système photopique. En conclusion,
 - " on doit admettre une atteinte bilatérale de l'ac-
 - " tivité rétinienne qui semble en faveur d'une at-
 - " teinte dégénérative . "
- L'étude de la vision des couleurs au test de Farnsworth D 15 montre une franche altération du sens chroma - tique .

L'interrogatoire de la mère de Nicolas révèle que celle-ci se soumet, depuis qu'elle vit en Afrique, à un traitement prophylactique du paludisme ininterrompu .

Pendant la grossesse de Nicolas, elle a pris au tout début de la quinine puis de la chloroquine à la dose moyenne d'un comprimé par jour jusqu'au sixième mois environ . En outre, elle signale que Nicolas a pris (pour des accès palustres) des antipaludéens à assez fortes doses entre les âges de six mois à un an (la dose quotidienne étant en moyenne de $\frac{1}{2}$ comprimé de chloroquine + 1 comprimé $\frac{1}{2}$ d'amodiaquine + une injection intra-musculaire d'un sel de quinine). Puis jusqu'à 7 ans environ, il a pris $\frac{1}{2}$ à 1 comprimé par jour de chloroquine .

Le 21 Novembre 1966, le Dr LAVAT revoit Nicolas dont l'examen est identique au précédent et voit aussi son frère aîné Christophe, âgé de 8 ans, chez qui il constate une acuité visuelle de 10/10 faibles aux deux yeux, un aspect douteux, un peu sablé, des maculae au fond d'oeil, et un aplatissement temporal supérieur des isoptères périphériques dans le champ visuel droit . Chez lui, le test de Farnsworth D 15 est normal et le compte-rendu de l'E.R.G. indique que "malgré la présence de nombreux artéfacts dus en partie à l'instabilité du sujet, on peut considérer le tracé " comme voisin de l'extinction . "

La mère indique que pendant toute la durée de la grossesse de cet enfant, elle prenait un comprimé par jour de quinine, et que ce dernier a aussi pris des antipaludéens de synthèse mais en moins grande quantité que son frère Nicolas (de 15 mois à 3 ans, $\frac{1}{2}$ comprimé par jour, puis un comprimé par jour jusqu'à 8 ans environ).

Le Docteur LAVAT pense que la première hypothèse à retenir est celle d'une maladie familiale (aspect de dégénérescence maculaire bilatérale évoquant la maladie de Stargardt) et conseille de consulter le Professeur FRANCESCHETTI à GENEVE. Mais, en outre, il pense qu'on ne peut pas se poser la question de l'incidence des antimalariques .

Le professeur FRANCESCHETTI voit les deux enfants en Janvier 1967 et trouve :

- Chez Christophe : un fond d'oeil plus ou moins normal, mais à la périphérie qui est un peu albinoïde, il y a quelque déplacement pigmentaire de même que dans la région maculaire .
- Chez Nicolas : l'altération maculaire est évidente, mais le Professeur FRANCESCHETTI pense qu'il est difficile de dire s'il s'agit d'une conséquence de la chloroquine, traitement qui a été fait pour son paludisme et il émet aussi l'hypothèse d'une affection maculaire dans le sens d'une maladie de Stargardt .

Nicolas est revu par le Docteur LAVAT en Juin 1967 : l'acuité visuelle est de 3/10 faibles aux deux yeux, le fond d'oeil montre un aspect analogue des deux régions maculaires et l'E.R.G.

montre toujours une atteinte de l'activité électrique rétinienne avec altération préférentielle du système photopique .

En Février 1968, nouvel examen de la famille F :

- NICOLAS :

- . acuité visuelle : 2/10 à chaque oeil
P 2 de très près .
- . Fond d'oeil : régions maculaires analogues
fixation au bord supérieur des
deux régions fovéales .
- . Sens chromatique : à droite et à gauche :
" low discrimination" avec atteinte préférentielle de l'axe tritan .
- . E.R.G. : " l'amplitude sous stimulus blanc en
" fin d'adaptation à l'obscurité est
" inférieure à ce qu'elle était lors
" du tracé de Juin 1967 . On doit
" donc toujours admettre l'atteinte
" préférentielle du système photopique
" plus accentuée que lors du dernier
" examen . "

- CHRISTOPHE :

- . Acuité visuelle : 10/10 à chaque oeil
P 1,5 de près
- . Fond d'oeil : aspect identique douteux des
maculae .
- . Champ visuel : normal
- . E.R.G. : " le tracé est cette fois correctement
" enregistré et on remarque que :
 - " - sous stimulus blanc, les réponses sont
 - " de type subnormal avec altération portant
 - " à la fois sur le système photopique et le
 - " système scotopique .

- " - par contre, sous stimulus rouge, l'atteinte porte
- " surtout sur le système scotopique .
- " On doit donc admettre des deux côtés une atteinte
- " de l'activité rétinienne électrique portant sur les
- " deux systèmes rétinien . "

Un autre enfant âgé de trois ans, Mathieu, est vu pour la première fois : la vision est tout à fait normale aux dessins de Rossano et les fonds d'yeux sont normaux si ce n'est des papilles un peu floues .

Pendant la grossesse, la mère prenait 1 c/j de Chloroquine jusqu'au 6ème mois et Mathieu a pris lui-même $\frac{1}{2}$ c/j de un à trois ans .

Un an plus tard, en Février 1969 :

- CHRISTOPHE :

- . Acuité visuelle : 10/10 .
- . Fond d'oeil : idem
- . Vision des couleurs au test de Farnsworth
100 Hue : normale .
- . E.R.G. : " normalisation de la morphologie
" des réponses . On continue cependant de
" noter le discret retard de la remontée de
" l'onde b2 en fin d'adaptation et l'absence
" de potentiels oscillatoires des deux côtés."

- NICOLAS :

- . Acuité visuelle : 2/10 à droite et à gauche .
P 4 de près .
- . Fond d'oeil : idem .
- . Champ visuel : très net rétrécissement des
isoptères périphériques surtout à droite .
- . Vision des couleurs au test de Farnsworth
100 Hue : des deux côtés persistance d'un
axe tritan avec amélioration du score total.

- . E.R.G. : On continue de noter la longueur de la réponse de l'onde A et l'atteinte préférentielle de l'onde b 1 .

MATHIEU :

- . Acuité visuelle : normale
- . Fond d'oeil : les deux papilles sont floues mais les maculae paraissent normales .

Le premier diagnostic à évoquer, comme l'ont fait le Docteur LAVAT et le Professeur FRANCESCHETTI, était celui de la maladie de Stargardt ou Heredo d'énérescence maculaire juvénile .

Celle-ci est une affection héréditaire se transmettant tantôt suivant le mode récessif, tantôt suivant le mode dominant . Elle est bilatérale et se développe pendant l'enfance ou au début de l'âge adulte .

Elle est caractérisée par :

- au fond d'oeil : une région maculaire présentant un aspect en bave d'escargot qui s'étend sur un fond formé par une mosaïque de minuscules points jaunes ou bruns, ainsi que par une migration pigmentaire. Il existe parfois une participation péri-maculaire ou une participation périphérique. La papille et les vaisseaux sont généralement normaux.
- l'acuité visuelle est très vite réduite à moins de 1/10 mais il n'y a jamais de cécité .
- le champ visuel présente un scotome central à pente douce et jamais n'apparaissent de rétrécissements périphériques .
- la courbe d'adaptation est normale ou subnormale de même que l'E.R.G.
- le symptôme pathognomonique est l'atteinte très caractéristique de la vision des couleurs

au niveau de la macula . Il s'agit toujours d'une dyschromatopsie acquise d'axe vert-rouge évoluant vers l'achromatopsie totale . La vision des couleurs est normale à la périphérie .

- On note souvent une nyctalopie et une photophobie .

Chez Nicolas F ... l'aspect ophtalmoscopique de la région maculaire associée à la diminution de l'acuité visuelle peut faire évoquer le diagnostic de Maladie de Stargardt . Le fait que son frère Christophe ait aussi un aspect douteux de ses maculae peut aussi orienter le diagnostic vers celui de cette maladie héréditaire .

Mais on remarque que l'acuité visuelle de Christophe est excellente ; que, chez Nicolas, le champ visuel ne montre pas de scotome central mais un rétrécissement périphérique ; qu'au point de vue vision des couleurs, on a une atteinte préférentielle de l'axe tritan (violet - jaune vert) , et que, chez les deux frères, l'électrorétinogramme est perturbé .

Le deuxième diagnostic à envisager est celui d'une atteinte toxique de la rétine par la chloroquine, ceci par la ressemblance avec les lésions observées chez l'adulte :

- au fond d'oeil, l'aspect des maculae de Nicolas ressemble à celui en "oeil de boeuf" observé parfois chez l'adulte et dans l'observation du Professeur PAUFIQUE . Cet aspect est identique à la photo de l'article de NYLANDER à propos des accidents oculaires de la chloroquine .
- L'atteinte électro-rétinographique montrant, surtout chez Christophe, une absence de potentiels oscillatoires et une diminution de l'onde B (surtout b 2 sous stimulus rouge), ce qui a été aussi observé par le Professeur PAUFIQUE .
- L'atteinte de la vision des couleurs dans le sens d'une tritanopie chez Nicolas qui a des lésions maculaires importantes, alors que Christophe a une vision chromatique normale avec des lésions modérées .

- Le rétrécissement périphérique du champ visuel de Nicolas .

Sur cet ensemble d'arguments, il semble que l'effet toxique de la Chloroquine puisse être évoqué avec un haut degré de probabilité .

On peut rapprocher du cas des enfants F ... celui de deux frères, nés aussi en Afrique, et dont la mère prenait également des antipaludéens de synthèse à titre préventif .

En Avril 1957, le Docteur LAVAT reçoit un enfant d'un an, le jeune Benoit B ..., né au DAHOMEY et qui lui est adressé pour strabisme et nystagmus . Il constate, en effet, un nystagmus rapide constant et un strabisme convergent variable. Au fond d'oeil, les papilles sont normales .

Deux ans plus tard, le médecin de la famille B ... lui adresse de nouveau le petit Benoit chez qui on note une persistance du nystagmus qui fait suspecter un trouble de la vision . L'examen de l'acuité visuelle est impossible, l'enfant présentant un retard intellectuel et ne répondant pas aux questions . Les fonds d'yeux paraissent normaux .

En même temps que Benoit est adressé au Docteur LAVAT, le frère Philippe, âgé de deux ans, chez qui les parents ont constaté des secousses oculaires analogues et une attitude du menton levé et de paupières plus ou moins fermées . Le Docteur LAVAT trouve que le nystagmus est beaucoup moins prononcé que chez Benoit et que les fonds d'yeux sont normaux. Le médecin de famille soulève dans sa lettre l'hypothèse de carence vitaminique, les enfants vivant au DAHOMEY dans des conditions alimentaires, semble-t-il, peu satisfaisantes .

Ces enfants sont suivis régulièrement et en Décembre 1962, on note :

- Chez Benoit : une acuité visuelle de loin de 1/10 les deux yeux ouverts et P 3 de près .
- Chez Philippe : l'acuité visuelle est de 1/10 avec + 2 à chaque oeil et P 6 de près . Le nystagmus est supprimé en état binoculaire mais réapparaît dès que les deux yeux sont séparés .

Chez les deux enfants, les fonds d'yeux paraissent toujours normaux . En outre, les parents signalent que Philippe aurait des difficultés à distinguer le vert du bleu .

Le Docteur LAVAT conseille aux parents de montrer leurs enfants au Professeur FRANCESCHETTI à GENEVE . Celui-ci les voit effectivement en Février 1963 et constate :

- une acuité visuelle de 2/50 avec une réfraction de - 1 chez Benoit alors qu'elle est de 1/10 avec une réfraction de + 3,25 chez Philippe .
- un examen ophtalmoscopique normal .
- un E.R.G. présentant une onde B légèrement diminuée surtout chez Benoit avec, chez les deux enfants, aucune trace de l'onde b 1, ce qui parle bien pour une atteinte des cônes .
- l'examen des couleurs révèle qu'il s'agit d'une achromatopsie totale un peu plus prononcée chez Benoit que chez Philippe . Chez tous les deux, les équations obtenues à l'anomaloscope de NAGEL sont typiques (rouge très foncé et vert très clair par rapport au jaune). La courbe de sensibilité spectrale indique que le maximum est déplacé vers le bleu vert .

Le Professeur FRANCESCHETTI pensait que le nystagmus et l'amblyopie entraient dans le cadre de cette achromatopsie totale et notait qu'il n'y avait pas de consanguinité, ce qui est assez rare dans cette maladie .

En Novembre 1965, le Docteur LAVAT revoit la famille B ... à laquelle est venu s'ajouter un nouvel enfant, Laurent, né en Mai 1964 dont l'examen ophtalmologique est normal (pas de nystagmus, fond d'oeil normal).

L'acuité visuelle est identique chez Benoit et Philippe, le nystagmus restant net chez ce dernier .

Au cours de l'examen de la mère, qui est par ailleurs, normal (l'acuité visuelle est de 10/10, les fonds d'yeux sont normaux) celle-ci révèle que, vivant en Afrique, elle prenait "comme tout le monde" des antipaludéens de synthèse pour la prévention du paludisme :

elle a ainsi pris de la Paludrine^o (qui n'a pas empêché une crise initiale de paludisme avant la première grossesse), de la Flavoquine^o (mais qui a été mal supportée) et surtout de la Nivaquine^o dont la prise a débuté au cours des premiers jours de la première grossesse . Pendant les neuf mois de cette grossesse, elle prenait un comprimé, soit 0,10 g de Nivaquine par jour. De même, pendant la deuxième grossesse, elle en prend un comprimé par jour pendant les sept premiers mois. Pendant la troisième grossesse, la posologie a été moindre : environ un comprimé tous les trois jours pendant les six premiers mois seulement . En outre, elle signale que Philippe a fait une crise de paludisme en Janvier 1958 traitée par Quinine et Nivaquine, et que Benoit et Philippe ont pris de la chloroquine à titre préventif (50 mg par jour) jusqu'en Mai 1964, ne s'interrompant chaque année que deux à trois mois .

Le Docteur LAVAT pense alors que la chloroquine peut être responsable de l'achromatopsie totale des deux aînés. Il fait pratiquer un électrorétinogramme à Madame B ..., qui se révèle normal, simplement caractérisé par une mauvaise individualisation des potentiels oscillatoires . La vision des couleurs et le champ visuel sont normaux .

Récemment, l'examen de Benoit a montré une acuité visuelle inférieure à 1/20 avec une myopie de - 6 alors que, de près, elle est de P 3 faible. Chez Philippe, elle est de 1 à 2/10 de loin et P 3 de près. Les fonds d'yeux des deux enfants restent apparemment normaux .

Le premier diagnostic envisageable est naturellement celui d'achromatopsie congénitale, mais, bien que cette observation soit moins typique et le fait qu'il n'y ait pas de consanguinité chez les parents, il semble qu'ici aussi, on puisse se poser la question de la responsabilité de la chloroquine dans l'atteinte toxique de la rétine .

DISCUSSION

Si la responsabilité des antipaludéens de synthèse est admise dans la genèse des accidents oculaires des enfants dont nous venons de présenter les observations, plusieurs possibilités sont à envisager :

1°.- L' ATTEINTE DIRECTE DE LA RÉTINE

consécutive à la prise du médicament par l'enfant .

En effet, les enfants F ... ont pris des antipaludéens de synthèse, surtout Nicolas, qui a fait une crise de paludisme et qui a été traité à assez fortes doses : c'est chez lui que l'on constate les lésions les plus graves .

Les enfants B ... en ont aussi pris à titre préventif .

Mais il faut remarquer que, comme nous l'avons vu chez l'adulte, il faut un traitement long et une dose totale assez importante pour que les lésions rétinienne apparaissent. De plus, dans l'observation du Professeur PAUFIQUE les enfants n'ont pas pris de chloroquine .

A l'inverse, on peut évoquer, d'une part le fait que les enfants sont peut-être plus sensibles que l'adulte et que des doses moins importantes peuvent être nocives pour eux, et, d'autre part, la susceptibilité individuelle probable .

2°.- L' ATTEINTE TOXIQUE DE L' ENFANT

consécutive à la prise du médicament par la mère pendant la grossesse nous paraît plus vraisemblable .

Elle semble quasi certaine dans l'observation de HART et NAUTON où la mère, traitée à fortes doses pour son lupus érythémateux disséminé n'a donné naissance à des enfants anormaux avec lésions rétiniennes qu'au terme des grossesses pendant lesquelles elle prenait de la chloroquine .

Elle semble probable dans les observations du Professeur PAUFIQUE et du Docteur LAVAT où la mère ne prenait de la chloroquine qu'à titre prophylactique . Le fait important à remarquer est que cette dose préventive est trop faible pour être toxique chez la mère et qu'au contraire, on peut se demander si, le passage transplacentaire de la drogue étant prouvé, elle n'est pas suffisante pour altérer la rétine du fœtus qui est un organisme particulièrement sensible .

Remarquons, d'autre part, que, dans l'observation de HART et NAUTON, la dernière grossesse, pendant laquelle la mère ne prenait de la chloroquine que par intermittence, a abouti à un enfant normal. De même, la mère des enfants B ...a pris de la chloroquine en moindre quantité pendant la grossesse de son troisième enfant et celui-ci est absolument normal, ne présentant pas les troubles oculaires de ses frères aînés .

Pour ROBSON, POULSON et SULLIVAN, il y a en tératologie, deux principaux types d'effets toxiques :

- a.- Les effets toxiques aboutissant à des malformations et survenant pendant la phase d'embryogénèse . C'est ce processus qui est le plus souvent en cause .
- b.- Les effets toxiques se produisant après l'embryogénèse et de même nature que ceux qui surviennent chez l'adulte, mais qui ont une signification spéciale chez le fœtus, car elles peuvent conduire à des altérations permanentes ou à la mort . C'est le cas de la streptomycine qui a entraîné des surdités et c'est probablement celui de la chloroquine .

3°.-

Une possibilité intermédiaire reste à envisager : celle de l'enfant sensibilisé par la prise des antipaludéens de synthèse par la mère pendant la grossesse. L'absorption du médicament par l'enfant (même à doses habituellement non toxiques) pourrait entraîner plus facilement une altération de sa rétine .

Une conséquence importante découle de tout cela : la réglementation du traitement préventif du paludisme chez la femme enceinte .

Il semble que le traitement prophylactique du paludisme chez les Européens vivant en Afrique ne soit pas fixé d'une façon précise et rationnelle et c'est souvent de leur propre initiative que ces derniers se soumettent à ce traitement . La mère des enfants F ..., par exemple, prenait en général un comprimé par jour de chloroquine "comme tout le monde" mais, certains jours, un peu plus quand elle craignait une crise de paludisme .

Classiquement des doses bien moindres de l'ordre de 1 comprimé par semaine sont suffisantes .

Pour SCHNEIDER, la prise hebdomadaire de chloroquine ou d'amodiaquine à la dose de 0,30 g paraît une dose optimale. Dans certaines régions où le paludisme est moins sévère et où les risques d'infestation sont moindres, la prise bi-mensuelle de la même dose est suffisante . Ce n'est que dans certains cas, surtout pour éviter l'oubli de la prise hebdomadaire et lorsqu'il s'agit d'individus isolés, que l'on conseille la prise quotidienne six jours sur sept de 0,10 g de chloroquine pendant toute la durée du séjour .

Chez les enfants, la chloroquine doit être administrée une fois par semaine à la dose de :

0,05 g					pour les enfants de 0 à 1 an
0,10 g	"	"	"	"	1 à 3 ans
0,15 g	"	"	"	"	3 à 6 ans
0,20 g	"	"	"	"	6 à 9 ans
0,25 g	"	"	"	"	9 à 12 ans
0,30 g	"	"	"		au-delà de 12 ans .

Il semble donc indispensable de régler le traitement du paludisme et principalement chez la femme enceinte qui devra prendre la dose minima suffisante pour ne pas faire courir de risques inutiles à l'enfant qu'elle attend .

CONCLUSIONS

Il est possible que les antipaludéens de synthèse dont l'action toxique oculaire est connue chez l'adulte et dont on a noté des cas de toxicité foetale chez des femmes traitées en rhumatologie et dermatologie, puissent avoir de même une action nocive pour le foetus au point de vue oculaire quand ils sont utilisés dans la prophylaxie du paludisme .

Il serait donc utile de préciser la dose et le rythme des antipaludéens de synthèse pris à titre préventif chez la femme enceinte, car on peut se demander si les posologies actuellement utilisées peuvent être toxiques pour le foetus, organisme particulièrement sensible, quoique ne l'étant pas pour la mère .

VU et permis d'imprimer :

Le DOYEN de la FACULTE
de MEDECINE DE PARIS :

Le PRESIDENT de la THESE :

G. B R O U E T

P. B R E G E A T

Le RECTEUR de l'ACADEMIE de PARIS :

J. R O C H E

BIBLIOGRAPHIE

- ARIAS, GARTNER Effect of several drugs and chemicals on hepatic
glycuronide formation in newborn rats .
Proceedings of the Society for experimental
biology and medicine, 1963, 112, 4, p.1037.
- ARIAS, GARTNER, FURMAN and Coll.
Annals of the New York Academy of Science
1963, 111, 1, p.274.
- BAILLIART Les affections de la macula .
- BRAUN-VALLON, S. PERDRIEL G. et ARON J.J.
Altérations de la rétine au cours des traitements
par les antipaludéens de synthèse .
Bulletin des Sociétés d'Ophtalmologie de France,
15 Juin 1963, p.397.
- CHAMBON Enquête expérimentale sur le métabolisme de
quelques médicaments antimalariques .
BORDEAUX Médical, 1969, 8, p.1471.
- DORLENCOURT M. Les complications oculaires des antipaludéens
de synthèse, Thèse Médecine PARIS, 1964.
- FRANCOIS J., VERRIEST G., de ROUCK A.
L'achromatopsie congénitale .
Bulletin des Sociétés Belges d'Ophtalmologie,
110, 1955.
- FRANCOIS J., VERRIEST G., de ROUCK A.
Hérédo-dégénérescence maculaire juvénile avec
atteinte prédominante de la vision photopique.
Annales d'oculistique, 1962, p.1137.

FRANCOIS J., VERRIEST G., RENARD G.

L'achromatopsie congénitale typique et son diagnostic clinique .

Archives d'Ophtalmologie 19, N° 3195, p.245.

GENTIL C. Retentissement sur le développement embryonnaire et foetal des médicaments administrés à la femme enceinte .

Gazette Médicale de France 1968, 75, 8, 1963.

HART, NAUTON The ototoxicity of chloroquine phosphate .

Archives of Otolaryngology, CHICAGO, 80, 407, 1964.

JAYLE G., BOYER R., AUBERT L.

Achromatopsie congénitale typique et son expression électrorétinographique .

Annales d'Oculistique, 1962, p.193.

LENZ W. Malformations caused by drugs in pregnancy

American Journal of diseases of children, 112, 99, 1966.

MEYLER L. Effets secondaires des médicaments, 1964.

MONGIN M. Les médications anti-inflammatoires .

Revue du Praticien, Tome XV, N°11.

MOYA F., THORNDIKE V.

Passage of drugs across the placenta .

American Journal of obstetrics and gynecology, 8, 1778, 1962.

NYLANDER ULF Ocular damage in chloroquine therapy .

Acta Ophtalmologica 45, suppl. 92, 71, 1967.

PAUFIQUE L. et MAGNARD P.

Dégénérescence rétinienne chez deux enfants, consécutive à un traitement préventif antipaludéen par la mère pendant la grossesse .

Communication à la S.O. de LYON en Octobre 1968 .

- à paraître -

PERDRIEL G., LEBLANC M., LUCARELLI S.

Aspects électrorétinographiques au cours des traitements par les A.P.S.

Bulletin des S.O.F., 65, 11, 926-934, 1965.

ROBSON J.H., POULSON E., SULLIVAN F.M.

Pharmacological principles of Teratogenesis .

SCHNEIDER J. Le traitement du paludisme .

Thérapie 1953, Vol.8, p.913.

SOARES, PAULINI, PEREIRA .

Concentration et élimination de la chloroquine dans la circulation placentaire .

Revista Brasileira de Malariologia, 9, 1 p.19.

STONE

Safety of chloroquine in pregnancy

Journal of the American Medical Association, 1965,
192, 3, p.260.

SUTHERLAND J.M., LIGHT I.J.

The effect of drugs upon the developing foetus .

Ped. Clin. North America, 12, 781, 1965.

TUCHMANN - DUPLESSIS

Les dangers pour le produit de conception de médicaments administrés à la femme enceinte .

Bulletin de la Fédération des Sociétés de Gynécologie et d'Obstétrique de langue française, 1968, 20, 1 bis, p.9.

UDALOVA

Influence du diphosphate de chloroquine sur le développement embryonnaire du rat .

Farmakologija i toksikologija 1967,30, 2, p.226.

VOISIN J. et AUVERT B.

Complications oculaires des médications générales .

Bulletin des S.O.F., Rapport annuel, 1965.
